

AÑO 1958

Expediente núm.

240833



REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCION por VEINTE años, en España

a favor de

CHUGAY SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, de nacionalidad

japonesa domiciliado en Núm. 3, Nihonbashi Honcho

~~XXXX~~ calle de 3-chome, Chuocku, Tokyo, Japón. ~~XXXX~~

por:

UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR SALES ALCALINO-TERREAS DE
"ISONICOTINILHIDRAZINA".

Nº 6704

Agente Sr. ELZABURU.

240833



P - 16.809.-

24849

REPUBLICA I

240833

MEMORIA DESCRIPATIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

JAPONIA

por VEINTI años

a nombre de SHUMAI SHIMAZU KAKUBUNKI KAISHA, entidad Japonesa, establecida en num. 3, Nihonbashi Moncho 3-chome, Chuoku, Tokyo, Japon, por:

"UN N-ACETILAMINADO DE ISOPIRACILAL S ALCALINO-JAPONICO DE ISONICOTINILHIRAZINA"

Este invento se refiere a sales de metales alcalinos y sales de metales alcalinotérreos de la H_1 -glucuronosido- N_2 -isonicotinilhirazina, que son nuevos compuestos y son valiosos como medicamentos contra la tuberculosis.

5 Como compuesto análogo a los compuestos a que se refiere este invento, la glucuronolactonisonicotinilhirazina se ha indicado como medicamento antituberculoso, pero tiene el inconveniente de que es tan inestable que se colorea durante su almacenaje. Sin embargo, los compuestos del presente invento son suficientemente estables para ser utilizados como medicamentos sin colorearse en absoluto a temperatura ambiente durante el almacenaje. Las variaciones de coloración con el intervalo de tiempo se indican en las

10



240833

tablas siguientes:

Tabla 1: Grados de coloración a temperatura ambiente

Sustancias	3 meses	12 meses
5 Glucuronolactonisoni- cotinilhidrazona	amarillo débil	pardo amari- lento
N_1 -glucuronosido- N_2 -iso- nicotinilhidrazina sódica	sin colorear	sin colorear
10 N_1 -glucuronosido- N_2 -iso- nicotinilhidrazina cálcica	sin colorear	sin colorear

Tabla 2: Grados de coloración a 50° C.

Sustancias	10 días	Un mes	3 meses
15 Glucuronolacto- nicotinilhidra- zona	amarillo débil	pardo amarillento	pardo amarillento
N_1 -glucuronosido- N_2 -isonicotinil- hidrazina sódica	sin colorear	sin colorear	amarillo débil
N_1 -glucuronosido- N_2 -isonicotinilhi- drazina cálcica	sin colorear	sin colorear	amarillo débil

20 Por otra parte, cuando se determinó la ML_{50} se obtuvieron los resultados siguientes:

Tabla 3:

Sustancias	ML_{50}
25 Hidrazida del ácido isonicotínico	178,6 mg/kg
Glucuronolactonisonicotinilhidrazona	707,9 "
N_1 -glucuronosido- N_2 -isonicotinilhi- drazina sódica	9.204,5 "
N_1 -glucuronosido- N_2 -isonicotinilhi- drazina cálcica	5.311,4 "



Por lo que se refiere a la actividad antibiótica cuando se investigó la prevención del desarrollo utilizando Mycobacterium tuberculosis H₃₇ in vitro, se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 4:

Sustancias	Aumento de dilución máxima para la inhibición del desarrollo
Hidrazida del ácido isonicotínico	x 2.000.000
Glucuronolactonisonicotinilhidrazona	x 1.750.000
H ₁ -glucuronosido-H ₂ -isonicotinilhidrazina sódica	x 1.500.000
H ₁ -glucuronosido-H ₂ -isonicotinilhidrazina cálcica	x 1.450.000

Como se ve en la tabla 4, los compuestos de acuerdo con el presente invento son de toxicidad considerablemente baja. Es decir, su toxicidad es aproximadamente 1/50 a 1/27 la de la hidrazida del ácido isonicotínico y es aproximadamente 1/15 a 1/7 la de la glucuronolactonisonicotinilhidrazona. Además, como se observa en la tabla 4, la actividad antibiótica de los compuestos del presente invento como hidrazida del ácido isonicotínico calculada según sus pesos moleculares no es nunca de ningún modo baja. Por tanto, aunque se administren grandes cantidades de los compuestos de acuerdo con el presente invento durante un largo período de tiempo, no solamente no harán ninguna reacción secundaria y podrán usarse sin peligro, sino que también presentarán el mismo grado de actividad antibiótica que la hidrazida del ácido isonicotínico. Por lo tanto, sus resultados clínicos pueden mejorarse más considerablemente que otros resultados convencionales.



Además, las ventajas de los compuestos del presente inven-
to como medicamentos se describirán comparándoles con la hierazi-
da del ácido isonicotínico ordinaria y glucuronolactonisonico-
tinilhidrazona. En primer lugar, los compuestos del presente inven-
to producen en los ratones en la influencia sobre gárganos
de tuberculosis en esputos y en el efecto de reducción de copu-
tos. En segundo lugar, en el siguiente ejemplo se aprecia la ob-
servación del tórax a rayos X: las heces, los compuestos del pre-
sente invento presentan un 81,8% de recuperación, presentando un
resultado más favorable que el 81,4% con la glucuronolactonisoni-
cotinilhidrazona y 9,8% con la hierazida del ácido isonicotínico.
En tercer lugar, respecto del gusto, los compuestos del presente
invento no tienen olor fuerte pero sí un gusto similar al del bi-
carbonato sódico y son por tanto muy convenientes para adminis-
trar.

Según se describió anteriormente, las sales de metales al-
calinos y las sales de metales alcalinotérreos de la N_1 -glucuro-
nosido- N_2 -isonicotinilhidrazina, que son los compuestos del pre-
sente invento, demuestran poseer características superiores como
medicamentos.

Esta función superior se debe en gran parte a su pureza ele-
vada. A continuación se describirá el procedimiento de prepara-
ción de los mismos. Cuando la hierazida del ácido isonicotínico
y una sal de un metal alcalino o una sal de un metal alcalinoté-
rreo del ácido glucurónico se calientan de 70 a 80° en agua como
disolvente, se condensan fácilmente y se forma la sal de metal al-
calino o la sal de metal alcalinotérreo de la N_1 -glucuronosido-
 N_2 -isonicotinilhidrazina. Sin embargo, dicho producto es tan fá-
cilmente soluble en agua que, tanto si se deja como está como si
se concentra, no se depositan cristales. Los inventores han in-

240833



5
10
15
20

vestigado diversos disolventes orgánicos con vistas a depositar
cristales por adición a la solución de reacción de una cantidad
determinada de disolvente orgánico que no disuelva el producto
pero que sea muy miscible con el agua. Así, se comprenden entre
tales disolventes orgánicos las piridinas (como la piridina y pi-
colina), cetonas (como la acetona), ácidos orgánicos (como el áci-
do fórmico y el ácido acético), alcoholes alifáticos inferiores
(como el metanol y etanol). Sin embargo, como resultado de la
investigación hemos llegado a la conclusión de que no existe otro
disolvente apropiado más que los alcoholes alifáticos inferiores
desde el punto de vista de rendimiento y pureza del producto de-
seado y la posibilidad de utilización industrial del disolvente
agotado, ya que en el caso de que se utilice un disolvente áci-
do o básico como por ejemplo ácido acético o piridina, el produc-
to se coloreará al depositarse y se depositará con dificultad,
y en el caso de que se utilice acetona, se condensará probable-
mente con la materia prima, la hidrazida del ácido isonicotíni-
co, el rendimiento será inferior a cuando se utiliza alcohol,
no producirá ningún efecto específico y por lo tanto será difi-
cil utilizar industrialmente un disolvente tan costoso.

25
30

Por otra parte, en el caso de que se emplee un alcohol ali-
fático inferior como el metanol o el etanol, se depositarán fá-
cilmente cristales de pureza elevada. Si se regula la concentra-
ción utilizando una cantidad determinada, el rendimiento aumenta-
rá también. Cuando la concentración de la solución producida por
adición de alcohol es menor del 50%, el depósito tendrá lugar
gradualmente después de abandonar la solución durante un período
largo de tiempo y el rendimiento será bajo. Cuando la concentra-
ción es mayor del 50%, el producto será glutinoso y no cristali-
zará ni siquiera estar durante un período largo de tiempo. La

240833³¹A

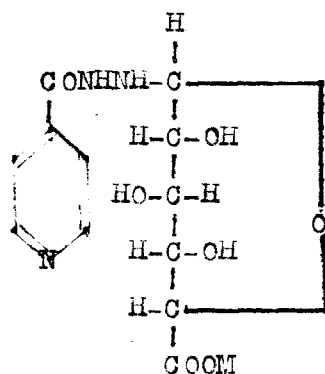


relación entre la concentración de alcohol y el rendimiento se indica a continuación:

Tabla 5:

Concentración de la solución alcohólica	Rendimiento
20%	30 a 50%
40%	60%
50 a 80%	80%

La sal de metal alcalino o la sal de metal alcalinotérreo de la H_1 -glucuronosido- N_2 -isonicotinilhidrazina, que es el compuesto del presente invento, se representa por la fórmula estructural siguiente:



en la que M representa un metal alcalino o un metal alcalinotérreo.

La diferencia entre la estructura anterior y la de la glucuronolactonisonicotinilhidrazona es que en la última se ha tomado la forma de base de Schiff, el carbono de la posición 6 del núcleo glucurónico está unido por un doble enlace al nitrógeno de la hidrazida y se forma un anillo de γ -lactona en el núcleo glucurónico, mientras que en el compuesto del presente invento, según se indica por la fórmula estructural anterior, el carbono está unido por un enlace sencillo al nitrógeno y el núcleo glucurónico está en forma de piranosa. Los compuestos del presente



240833

invento no eran conocidos, no han sido descritos en la bibliografía, y son por tanto nuevos compuestos.

La realización del procedimiento de preparación de los compuestos de acuerdo con el presente invento se explicará refiriéndose a los ejemplos siguientes:

Ejemplo 1:

Cuando 9,8 g. de tirazida del ácido isonicotínico, 14 g. de glucuronato sódico y 14 c.c. de agua se mezclan conjuntamente y se calientan a unos 70° C. en baño maría las dos sustancias se disuelven directamente y se obtiene una solución amarilla pálida. La solución se decolora por medio de carbón decolorante. Cuando la solución se le añaden 40 c.c. de etanol, se deposita la H_1 -glucuronosido- H_2 -isonicotiniltirazina sódica en forma de cristales blancos pulverulentos.

Los cristales se separaron por filtración, se lavaron con etanol y se secaron.

El rendimiento fue 18,9 g.

La sal sódica era fácilmente soluble en agua pero difícilmente en alcoholes y se descompone alrededor de 140-142° C. $[\alpha]_D^{20} = -40^\circ$.

Análisis elemental: (como $C_{12}H_{14}O_7Na \cdot 2H_2O$)

Valor calculado H: 11,32

Valor observado H: 11,27

Ejemplo 2:

Cuando 71 g. de tirazida del ácido isonicotínico, 117 g. de glucuronato sódico y 120 cc. de agua se calientan a 70-80° C. en baño maría, se disuelven ambas sustancias y se obtiene una solución amarilla pálida. A la solución se le añaden 360 c.c. de etanol. Mientras la solución está caliente se le añade carbón decolorante. La solución se filtra. Cuando la solución se aban-



- 1

240833

donde se deposita la H_1 -glucuronosido- H_2 -isonicotinilhidrazina sódica en forma de cristales blancos. Los cristales se separan por filtración, se lavan con etanol y se secan.

El rendimiento fué de 143 g.

Ejemplo 3

Se toman 17 g. de hidrazida del ácido isonicotínico, 85 g. de glucuronato cálcico y 85 c.c. de agua se mezclaron bien conjuntamente y se calentaron a unos 70° C. en baño maría a las sustancias se disolvieron directamente y se obtuvo una solución amarilla pálida. La solución se decoloró por adición de carbón decolorante. Cuando a esta solución se le añadieron 45 c.c. de etanol, la H_1 -glucuronosido- H_2 -isonicotinilhidrazina cálcica se depositó en forma de polvo blanco. El polvo se separó por filtración, se lavó con etanol y se secó.

El rendimiento fué 34,2 g.

La sal cálcica era fácilmente soluble en agua pero difícilmente en alcohol. Fundió a alrededor de 93° C. y se descompuso a 115° C.

Análisis elemental (como $C_{12}H_{14}O_7N_3 \cdot 1/2Ca \cdot 5H_2O$)

valor calculado N: 11,41%

valor observado N: 11,01%

NOTA

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, son los siguientes:

1º.- Un procedimiento para la preparación de sales de metal alcalino de la H_1 -glucuronosido- H_2 -isonicotinilhidrazina, mediante reacción de una sal de metal alcalino del ácido glucarónico



240833

con la hidrazina del ácido isonicotínico.

2ª.- Un procedimiento para la preparación de sales de metal alcalinotérreo de la N_1 -glucuronosido- N_2 -isonicotinilhidrazina mediante reacción de una sal de metal alcalinotérreo del ácido glucurónico con la hidrazina del ácido isonicotínico.

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal de metal alcalino del ácido glucurónico es glucuronato sódico.

4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la sal de metal alcalinotérreo del ácido glucurónico es glucuronato cálcico.

5ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 en el que la reacción se realiza de 70 a 80° C.

6ª.- Un procedimiento como el reivindicado en las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 y 5, en el que los cristales se depositan por adición de un alcohol alifático inferior a una solución de reacción.

7ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el alcohol alifático inferior es etanol.

8ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el alcohol alifático inferior es etanol.

9ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que los cristales se depositan por adición de un alcohol alifático inferior para dar una concentración del alcohol en la solución de reacción de 50 a 80%.

10ª.- Un procedimiento de preparar sales alcalino-térreas de isonicotinilhidrazina.

240833



Tal y como se ha descrito en la librería que antecede, y con los fines que se han especificado.

Dato librería consta de nueve hojas y la presente escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

1944

P. A.